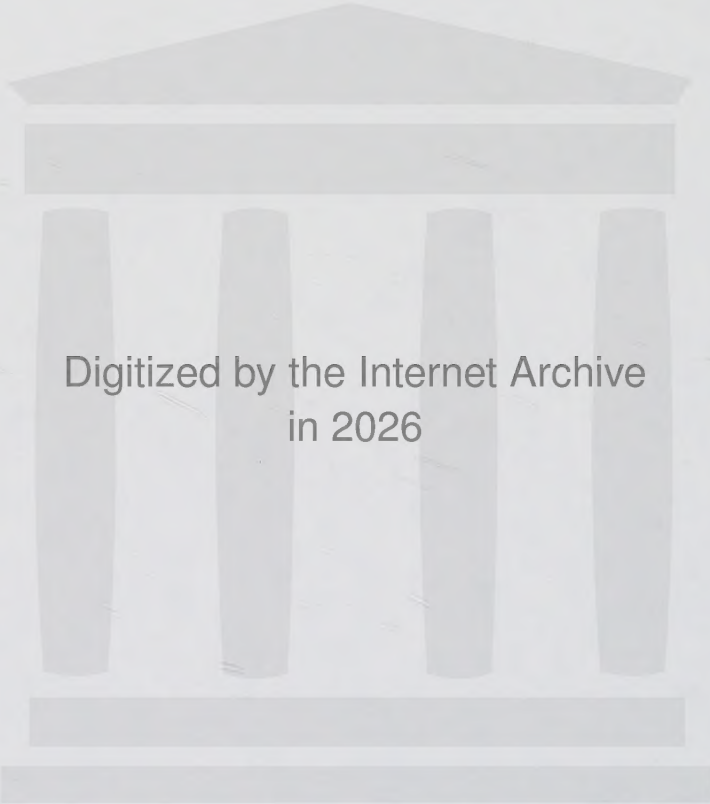


LORMETAZEPAM UND ETOMIDATE
IM VERGLEICH MIT MIDAZOLAM
ZUR NARKOSEEINLEITUNG
IM KLINISCHEN ROUTINEBETRIEB,
EINE UNTERSUCHUNG
AN 100 PATIENTEN

Paul Kneffel

Diss
München
1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Anästhesieabteilung

Leiter: Prof.Dr. A. D o e n i c k e

der Poliklinik der Universität München

Leiter: Prof.Dr. S c h w e i b e r e r

LORMETAZEPAM UND ETOMIDATE IM VERGLEICH MIT MIDAZOLAM
ZUR NARKOSEEINLEITUNG IM KLINISCHEN ROUTINEBETRIEB,
EINE UNTERSUCHUNG AN 100 PATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
P a u l K n e f f e l
aus
O t t e r f i n g
im Januar 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke
.....

Mitberichterstatter: Prof. Dr. L. Schweiberer
.....

Mitbetreuung durch den Dr. B. Löffler
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann
.....

18. Febr. 1986
Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

I. EINLEITUNG

II. METHODIK

1. Pharmaka

1.1. Lormetazepam (Noctamid[®])

1.2. Midazolam (Dormicum[®])

2. Patientengut

2.1. Risikofaktoren, Alter

2.2. Art der Eingriffe

3. Prämedikation

4. Applikationsmodus bei Narkoseinduktion

5. Aufrechterhaltung der Narkose

6. Untersuchte Parameter

6.1. Narkoseeinleitung

6.2. Intraoperativ

6.3. Aufwachphase

6.4. Aufwachraum

6.5. Nachbefragung auf Station

7. Materialien

8. Statistik

III. ERGEBNISSE

1. Patientengut
2. Operationsdauer
3. Narkoseeinleitung
 - 3.1. Blutdruck- und Pulsverhalten
 - 3.1.a) Nach Induktion (T2)
 - 3.1.b) Nach Intubation (T3)
 - 3.2. Spontanatmung
 - 3.3. Einschlafverhalten
4. Intraoperative Phase
 - 4.1. Steuerbarkeit
 - 4.2. Analgetikabedarf
5. Aufwachphase
 - 5.1. Extubation
 - 5.2. Erwachen
 - 5.3. Antagonisierung
 - 5.4. Besonderheiten bei Midazolampatienten
6. Aufwachraum
 - 6.1. Wachheitsgrad
 - 6.2. Orientierung
 - 6.3. Übelkeit und Erbrechen
 - 6.4. Schmerzen postoperativ
 - 6.5. Urteil der Patienten im Aufwachraum
 - 6.6. Blutgasanalysen
 - 6.7. Aufwachraumverweildauer
 - 6.8. Urteil des Anaesthesisten

7. Patientenbefragung auf Station

7.1. Schmerzen

7.2. Übelkeit und Erbrechen

7.3. Amnesie

7.3.1. Retrograde Amnesie

7.3.2. Anterograde Amnesie

7.3.3. Einfluß der Operationsdauer

7.4. Patientenurteil

IV. DISKUSSION

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATUR

Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Benzodiazepine sind zu einem festen Bestandteil der heutigen Anästhesieverfahren geworden, sei es zum Sedieren bei Lokal- oder Leitungsanästhesien, zur Supplementierung bei Inhalationsnarkosen oder als eigenständige Narkoseform in der Kombination mit Fentanyl oder Ketanest. Auch in der Notfallmedizin haben Benzodiazepine zur Koupierung von Krampfanfällen oder zur raschen Sedierung, um nur zwei der häufigsten Indikationen aufzuführen, ihren festen Platz. Als Nachteil erwiesen sich dabei immer wieder die lange Wirkungsdauer und die schlechte Venenverträglichkeit der bisher im Handel befindlichen Substanzen, da sämtliche Benzodiazepine in einem Lösungsmittel gelöst sind (meist Propylenglykol) (36). Seit Oktober 1983 sind nun zwei neue Benzodiazepinderivate im Handel, die die genannten Nachteile nicht oder nur mehr sehr abgeschwächt aufweisen sollen: Die eine Substanz, Lormetazepam (Noctamid®), weist eine mittellange Halbwertszeit von 13 h auf (38), hat keine aktiven Metaboliten und wird bevorzugt zur Sedierung und Anxiolyse empfohlen (12). Lormetazepam ist ebenfalls in Propylenglykol gelöst, soll aber deutlich weniger Venenreizungen hervorrufen als Diazepam. Das andere Benzodiazepin, Midazolam (Dormicum®), ein Imidazol-benzodiazepin ist wasserlöslich und zeichnet sich durch eine sehr kurze Eliminationshalbwertszeit von 2 - 2,5 Stunden aus (1). Außerdem weist es neben anxiolytischen, sedierenden und antikonvulsiven auch starke hypnotische Eigenschaften auf, so daß es auch zur Narkoseinduktion geeignet ist (4,5,8,14,15,16,19,21,31,35). In einer früheren Untersuchung an unserer Klinik wurde Lormetazepam in niedriger Dosierung als Adjuvans zur Schlafinduktion mit Etomidat gegeben. Damit erzielten wir eine auffallende Kreislaufstabilität intraoperativ, postoperativ waren die Patienten rasch wach und sehr kooperativ, zum Teil sogar leicht euphorisch (30).

Ausgehend von diesen sehr positiven Erfahrungen mit Lormetazepam sollte nun in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob eine Narkoseinduktion mit Midazolam Vorteile gegenüber der Kombination von Lormetazepam/Etomidat aufweist. Dabei sollte aber der Aspekt des klinischen Routinebetriebs im Vordergrund stehen, das heißt, das Hauptaugenmerk richtete sich auf praxisrelevante Kriterien wie einfache Handhabung, sichere, schnelle Schlafinduktion, gute Kreislaufstabilität und rasche postoperative Erholung des Patienten.

II. METHODIK

1. Pharmaka:

- 1.1. Lormetazepam, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on, ist weißes, kristallines Pulver, das in H_2O unlöslich, in Alkohol löslich und in Chloroform leicht löslich ist. Im Handel ist es in Propylenglykol gelöst erhältlich. Lormetazepam wird nach i.v. Applikation in Form von Glukuronid praktisch vollständig renal mit einer Halbwertszeit von etwa 13 h eliminiert, aktive Metaboliten treten dabei nicht auf (33).
- 1.2. Midazolam, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1methyl-4H-imidazo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin, unterscheidet sich von allen anderen Benzodiazepinen durch seine physikalisch-chemische Eigenschaften: Seine Salze sind wasserlöslich und in wässriger Lösung stabil. Nach Verabreichung beim Menschen erscheint als Hauptmetabolit α -Hydroxy-Midazolam, der sofort nach seiner Entstehung an Glukuronsäure zum pharmakologisch inaktiven Endprodukt gebunden wird. Die metabolische Inaktivierung läuft sehr rasch ab, die Halbwertszeit der Terminalphase (β -Phase) beträgt zwischen 1,5 - 2,5 Stunden (1).

2. Patientengut:

2.1. Risikofaktoren, Alter

Um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, wurden Patienten unter 15 und über 75 Jahren nicht in die Untersuchung einbezogen, da gerade bei älteren Patienten Gefäß- und Herz-Kreislaufkrankungen häufig sind und damit Kreislaufveränderungen während der Narkose nicht ausschließlich auf die verwendeten Medikamente zurückzuführen sind.

Dementsprechend wurden nur Patienten der Risikogruppen I und II ausgewählt, Patienten mit Erkrankungen des Gefäßsystems, der Leber, Nieren und auch schwangere Patientinnen wurden ausgeschlossen.

2.2. Art der Eingriffe

Bevorzugt wurden Patienten, die sich Eingriffen bis zu etwa 1 Stunde Dauer in Intubationsnarkose unterziehen mußten, wie z.B. gynäkologischen Laparaskopien, kurzdauernden Osteosynthesen, Augenoperationen und Baucheingriffen wie z.B. Appendektomien und einfachen Cholecystektomien. Generell sollten das zu erwartende Operationsrisiko niedrig und auch keine nennenswerten Blutverluste zu erwarten sein, um die Anästhetikawirkung nicht durch Blutverluste oder notwendige postoperative Analgetikagaben zu verfälschen.

3. Prämedikation:

Um einen reibungslosen Ablauf des Routinebetriebs zu gewährleisten, wurde die in unserem Haus übliche Prämedikation beibehalten, nämlich etwa 60 min vor Operationsbeginn 0.5 mg Atropin, 50 mg Pethidin und 25 mg Promethazin i. m./70kgKG, die auf Station verabreicht wurde. Am Abend vor der Operation wurde den Patienten eine Tabl. Tranxilium 20 angeboten, die sie aber nur bei mangelndem Einschlafvermögen nehmen sollten. Diese Art der Prämedikation hat sich in unserer Klinik seit über 10 Jahren bewährt und ist in den Stationsbetrieb fest integriert. Abweichungen davon werden nur bei Unverträglichkeitsreaktionen gegen Pethidin oder Promethazin vorgenommen. Bei Patienten mit mehr als 70 kgKG wurde 0.5 mg Atropin entweder mit 75 mg Pethidin und 25 mg Promethazin oder mit 50 mg Pethidin und 50 mg Promethazin kombiniert; bei nervösen Patienten wurde die Promethazindosis generell auf 50 mg erhöht.

4. Applikationsmodus bei Narkoseinduktion:

Die Zuordnung der Patienten zur Lormetazepam/Etomidat- oder Midazolam-Gruppe wurde erst am Operationstag randomisiert vorgenommen. Nach Umlagern auf den Operationstisch im Vorbereitungsraum wurden die Patienten an das EKG angeschlossen und der Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen (T1). Danach folgte das Anlegen einer Kochsalzinfusion mittels einer Viggokanüle am Unterarm. Etwa 3 min vor der Schlafinduktion erhielten alle Patienten 1 mg Pancuronium und bis 65 kg 0.1 mg, darüber 0.15 - 0.2 mg Fentanyl. Die Patienten der Lormetazepam/Etomidat-Gruppe bekamen zusätzlich noch 0.2 - 0.4 mg Lormetazepam injiziert, abhängig von Gewicht und Prämedikationswirkung. Gaben die Patienten Veränderungen wie Kopfdruck oder Schwindelgefühl an, erhielten sie 0.3 mg/kgKG Etomidat oder 0.15 mg/kgKG Midazolam. Nach Erlöschen des Lidreflexes oder Sistieren der Spontanatmung wurden die Patienten über Maske mit 100% O₂ beatmet, mit 1 mg/kgKG Succinylcholin relaxiert und danach intubiert. Nach Blockung des Tubus und seiner Lageüberprüfung wurden die Patienten in den Operationssaal gefahren.

5. Aufrechterhaltung der Narkose:

Bei Kurzeingriffen wie z.B. gynäkologischen Laparaskopien wurde die Narkose mit einem O_2/N_2O -Gemisch von 2:4 1 aufrechterhalten, dem Enflurane zwischen 1 und 2 Vol% zugesetzt wurde. Die Relaxierung wurde mit kleinen Bolusgaben von Succinylcholin 10 - 20 mg aufrechterhalten. Bei längeren Eingriffen wurde ebenfalls mit O_2/N_2O im Verhältnis 2:4 1 beatmet, nach der voraussichtlichen Operationsdauer wurde Fentanyl zwischen 0.1 und 0.5 mg nachgegeben, so daß Enflurane bei längeren Eingriffen meist nur in geringerer Dosierung von 0.5 - 1.0 Vol% erforderlich war, teilweise sogar ganz weggelassen werden konnte. Zur Relaxierung diente statt Succinylcholin Norcuron[®] oder Pancuronium[®]. Die Dosierung von Analgetika, Enflurane und Relaxantien richtete sich nach klinischen Kriterien wie Blutdruck-, Pulsanstieg, Schwitzen oder Abwehrbewegungen. Benzodiazepine, Neuroleptika oder andere Sedative wurden intraoperativ nicht nachgegeben.

6. Untersuchte Parameter:

6.1. Narkoseeinleitung

Vor der Narkoseeinleitung wurde der Patient zur Wirkung der Prämedikation befragt, er sollte eine Wertung zwischen sehr gut bis schlecht wählen. Zu diesem Zeitpunkt bekam er auch die Infusion angelegt, und Blutdruck und Puls wurden unblutig gemessen (T1), anschließend wurde mit der Narkoseeinleitung in der oben geschilderten Weise begonnen. Beobachtet und protokolliert wurden während der Narkoseeinleitung Nebenwirkungen wie Myokloni, Thoraxrigidität, motorische Unruhe und Veränderungen der Spontanatmung. Nach erfolgter Schlafinduktion wurde erneut Blutdruck und Puls gemessen (T2), danach relaxiert und intubiert. Nach Überprüfung der Tubuslage durch Auskultation und nach Blocken des Cuffs erfolgte die dritte Blutdruck- und Pulsmessung (T3).

6.2. Intraoperativ

Intraoperativ wurden Blutdruck/Puls 5-minütlich gemessen und protokolliert, die benötigten Analgetika, Relaxantien sowie die erforderliche EnfluraneKonzentration in der üblichen Weise aufgezeichnet. Auch interessierte die Steuerbarkeit der Narkose, d.h., ob durch die Art der Induktion das intraoperative Kreislaufverhalten beeinflusst wurde.

6.3. Aufwachphase

Es wurde angestrebt, ca. 30 - 45 min vor Ende des Eingriffs keine Analgetika mehr nachzugeben. Die Narkose wurde durch die Gabe von reinem Sauerstoff ausgeleitet, die Zeit bis zum Öffnen der Augen bzw. Reaktion auf Ansprache und bis zur Extubation registriert. Bei mangelnder Spontanatmung wurde mit jeweils 0.25 mg Atropin und 0.5 mg Prostigmin so lange antagonisiert, bis der Patient extubiert werden konnte. Ein eventueller Fentanylüberhang wurde mit jeweils 0.04 mg Naloxone "titriert". Nach der Extubation wurden die Patienten in ihr Bett umgelagert und in den Aufwachraum gebracht.

6.4. Aufwachraum

Hier wurden sie 30 min nach Extubation von einem Anästhesisten zu ihrem Befinden und Wachheitsgrad befragt. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch bei 10 zufallsmäßig ausgewählten Patienten jeder Gruppe, die vorher aufgeklärt worden waren und zugestimmt hatten, die Blutgase aus dem Blut der A.rad. bestimmt und mit dem Wert vom Vortag verglichen. Nach Erreichen eines ausreichenden Wachzustandes, bei stabilen Atmungs- und Kreislaufverhältnissen wurden die Patienten auf Station entlassen; die Verweildauer im Aufwachraum ebenfalls protokolliert.

6.5. Nachbefragung auf Station

Am Tag nach der Operation wurden die Patienten auf Station nochmals von einem Anästhesisten besucht: Dabei interessierten das Auftreten von retro- und anterograder Amnesie (Erinnerung an die Einleitung oder Aufwachphase), postoperative Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und ein Vergleich mit etwaigen früheren Narkosen, auch sollte der Patient eine Gesamtwertung der Narkose abgeben.

7. Materialien:

An Bewertungsunterlagen standen zur Verfügung:

100 Anästhesiejournalle

100 Protokollbögen für Narkoseeinleitung, intraoperativen Verlauf, Aufwachraumzeit und Befragung auf Station

je 10 Blutgasanalysen prä- und postoperativ aus beiden Gruppen, ermittelt mit einem Corning-Blutgasanalysegerät.

8. Statistik:

Mit einem programmierten Taschenrechner wurde nach der Formel:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

die Standardabweichung berechnet.

Der Vergleich zweier unabhängiger Zufallsstichproben (t-Test) wurde nach der Formel

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left[\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right]}}$$

vorgenommen, der errechnete t-Wert anhand statistischer Tabellen (34) bei $n_1 + n_2 - 2$ Freiheitsgraden einer Irrtumswahrscheinlichkeit auf dem 5 %, 1 % und 0.1 %-Niveau zugeordnet. Zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben, die ein Merkmal x aufweisen, wurde folgende Formel benutzt:

$$\hat{z} = \frac{(\hat{p}_1 - \hat{p}_2)}{\sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p}) \left[\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right]}}$$

$$\hat{p} = \frac{x_1 + x_2}{n_1 + n_2} \quad \hat{p}_1 = \frac{x_1}{n_1} \quad \hat{p}_2 = \frac{x_2}{n_2}$$

n_1, n_2 Umfang der Stichproben

x_1, x_2 Merkmalshäufigkeit in den Stichproben

Der errechnete Wert für $\hat{z}$ wurde anhand statistischer Tafeln (34) für $n-1$ Freiheitsgrade mit den 5 %, 1 % und 0.1 %-Schranken verglichen.

III. ERGEBNISSE

1. Patientengut:

Die Patienten beider Kollektive unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter und Gewicht (41 Jahre, 67 kg) (siehe Tab. 1). Auch das Geschlechterverhältnis war genau gleich: In beiden Gruppen überwogen die Frauen mit $n = 39$, was durch zahlreiche Kurzeingriffe im gynäkologischen Gebiet bedingt war.

Tab. 1: Geschlechterverteilung, Alter und Gewicht (kg)
der Patienten

Med.	♂	♀	Alter _±	SD	Bereich	Gewicht	Bereich
L/E	11	39	41,24 _± 12,09		18-69	67,52 _± 10,94	41- 93
M	11	39	41,32 _± 15,28		16-74	66,16 _± 13,70	42-100

2. Operationsdauer:

Ein Vergleich der mittleren Operationsdauer ergab bei der Midazolamgruppe um 18 min längere Zeiten, durch sehr starke Streuungen in beiden Gruppen waren aber keine signifikanten Unterschiede nachweisbar (Tab. 2).

Tab. 2: Operationszeiten in Minuten

Med	Operationszeit $\pm$ SD	Bereich
L/E	53 $\pm$ 32,46	15-130
M	70,9 $\pm$ 37,30	20-160

3. Narkoseeinleitung:

3.1. Blutdruck- und Pulsverhalten

Bei den folgenden Ergebnissen wird eine Veränderung von 0 - 20 % als "mäßig", von mehr als 20 % als "stark" bezeichnet.

a) Nach Induktion (T2)

Nach der Schlafinduktion mit Lormetazepam/Etomidat zeigten 6 Patienten starken, 20 Patienten mäßigen Blutdruckabfall. Nach Midazolam ergab sich bei 8 Patienten starker und bei 23 Patienten mäßiger Blutdruckabfall, zwischen beiden Gruppen war kein Unterschied feststellbar. Starker Blutdruckanstieg nach Induktion wurde nicht gesehen (Tab. 3).

Tab. 3: Blutdruckverhalten nach Narkoseinduktion

	↑↑	↑	Ø	↓	↓↓
Lormetazepam/ Etomidat	0	8	16	20	6
Midazolam	0	6	13	23	8

Im Mittel sank der Blutdruck nach Lormetazepam/Etomidat von $137,3 \pm 15,56 / 86,7 \pm 9,93$ auf $126,2 \pm 20,34 / 84,3 \pm 10,97$ ab, die Pulsfrequenz blieb praktisch unverändert ($89,16 \pm 15,17$ zu $85,18 \pm 14,39$). Ebenso sank der Blutdruck im Mittel nach Midazolam von $131,2 \pm 14,52 / 83,52 \pm 10,22$ auf $120,42 \pm 14,39 / 78,92 \pm 11,57$ mmHg. Die Pulsfrequenz ($87,72 \pm 17,04$ zu $86,42 \pm 13,88$) blieb wie bei Lormetazepam/Etomidat gleich.

b) Nach Intubation (T3)

Die Intubation bewirkte einen geringfügigen Anstieg der Herz-Kreislaufparameter über den Ausgangswert: So finden sich in der Lormetazepam/Etomidat-Gruppe nach der Intubation nur noch 2 Patienten mit starkem und 10 Patienten mit mäßigem Druckabfall, unveränderte Drücke wiesen noch 8 Patienten auf, während 16 Patienten mäßig und 14 Patienten stark mit dem Druck anstiegen. Nach Midazolam fanden sich fast die gleichen Verschiebungen, auch hier deutliche Wiederanstiege des Blutdruckes (siehe Tab. 4).

Tab. 4: Blutdruckverhalten nach Intubation bezogen auf den Ausgangswert

	↑↑	↑	∅	↓	↓↓
Lormetazepam/ Etomidat	14	16	8	10	2
Midazolam	11	18	4	13	4

Im Mittel wurden nach Lormetazepam/Etomidat $149,3 \pm 27,79 / 96,6 \pm 15,83$ mmHg und nach Midazolam $137,44 \pm 23,22 / 87,46 \pm 14,05$ mmHg gemessen, die Pulsfrequenz stieg ebenfalls gering an, $92,86 \pm 18,96$ bei Lormetazepam/Etomidat; $90,68 \pm 17,65$ bei Midazolam (siehe Abb. 1 + 2).

Abb. 1: Blutdruck-, Pulsverhalten nach Lormetazepam/Etomidat

Herzfrequenz: Schläge/min

Blutdruck: mmHg

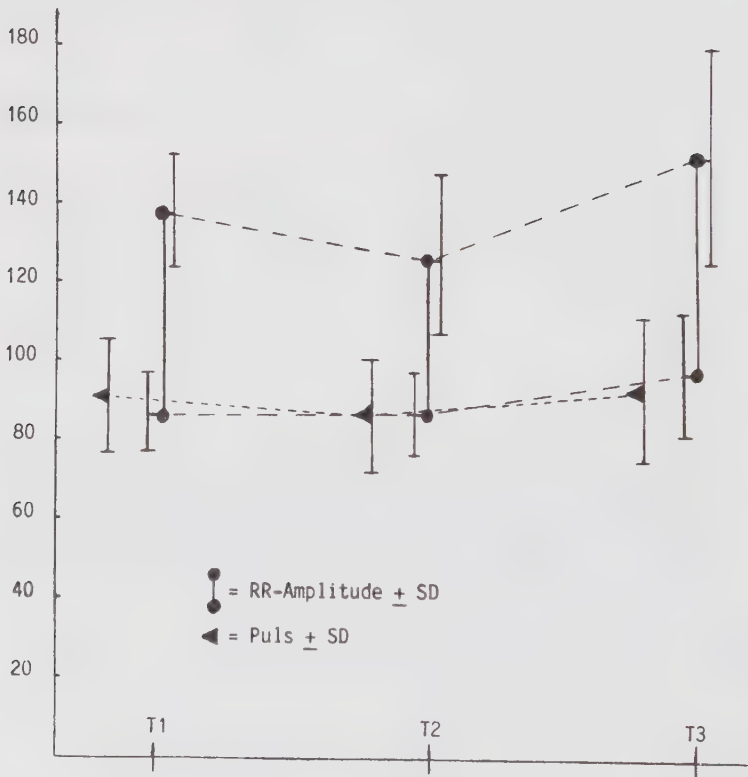


Abb. 2: Blutdruck-, Pulsverhalten nach Midazolam

Herzfrequenz: Schläge/min

Blutdruck: mmHg

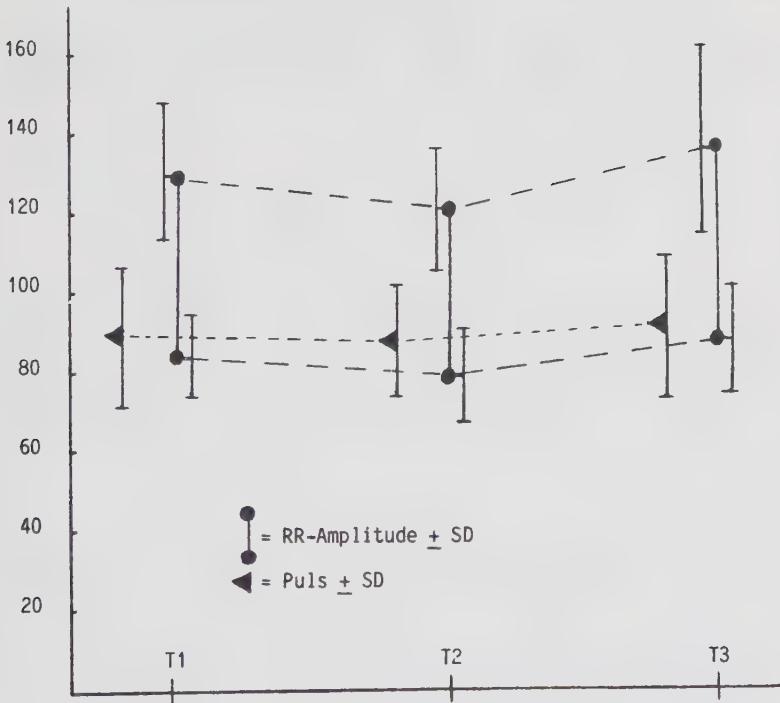


Abb. 1 + 2: Blutdruck- und Pulsveränderungen bei der Narkoseeinleitung mit Lormetazepam/Etomidat bzw. Midazolam

T1 = Ausgangswert

T2 = Nach Schlafinduktion

T3 = Nach Intubation

Die Blutdruckanstiege nach Intubation scheinen dabei in der Midazolam-Gruppe unabhängig von der Fentanyl-Dosis zu sein, Patienten mit Blutdruckabfall hatten sogar im Mittel weniger Fentanyl erhalten. Nach Lormetazepam/ Etomidat zeigten vor allem jüngere Patienten mit einer unterdurchschnittlichen Fentanyldosis einen Blutdruckanstieg, ein eher erwartetes Ergebnis (Tab. 5 + 6).

Tab. 5: Starke Blutdruckanstiege nach Intubation in Abhängigkeit von der Fentanyl-Dosis

	n	Alter	Gewicht	Fentanyldosis mg/kgKG
L/E	14	37,07 $\pm$ 11,04	68,85 $\pm$ 9,53	0.001781 $\pm$ 0.00048
M	11	45,45 $\pm$ 11,46	62,27 $\pm$ 11,34	0.001905 $\pm$ 0.00039

Tab. 6: Schwache und starke Blutdruckabfälle nach Intubation

	n	Alter	Gewicht	Fentanyldosis mg/kgKG
L/E	12	45,31 $\pm$ 15,01	64,38 $\pm$ 21,06	0.001861 $\pm$ 0.00050
M	17	44,82 $\pm$ 17,44	71,94 $\pm$ 17,54	0.001841 $\pm$ 0.00041

3.2 Spontanatmung

Beide Arten der Narkoseinduktion reduzierten erheblich die Spontanatmung, 60 % der Lormetazepam/Etomidat- und 76 % der Midazolam-Patienten atmeten nur noch schwach oder gar nicht mehr, wobei nach Midazolam häufiger ($p < 0.05$) die Atmung ganz sistierte als nach Lormetazepam/Etomidat, dementsprechend finden sich nach Lormetazepam/Etomidat mehr Patienten ohne respiratorische Beeinträchtigung ($p < 0.1$) (siehe Tab. 7).

Tab. 7: Spontanatmung nach Schlafinduktion

	erloschen	stark red.	schwach red.	∅ Veränderung
L/E	14	16	8	12
M	24 [*]	14	7	5 ⁺

^{*} $p < 0.05$

⁺ $p < 0.1$

3.3. Einschlafverhalten

Bei der Schlafinduktion mit Lormetazepam/Etomidat erlosch der Lidreflex sehr rasch, meist innerhalb einer Minute, so daß bei allen Patienten dies als sicheres Kriterium für eine ausreichende Schlaftiefe gewertet werden konnte, zumal bei keinem Patienten Abwehrbewegungen gegen die folgende Maskenbeatmung registriert wurden.

Nach der Schlafinduktion mit Midazolam konnte kein sicheres Indiz für eine ausreichende Schlaftiefe gefunden werden: Trotz erloschenen Lidreflexes fingen die Patienten auf Anruf oder auch spontan wieder zu sprechen an, 2 Patienten verfielen sogar in eine ausgesprochene Logorrhoe. Gegen die Maskenbeatmung wehrten sich trotz erloschenen Lidreflexes die meisten Patienten, bei 2 Patienten verschwand der Lidreflex nach der Einleitung überhaupt nicht, sondern erst später, als die Narkose mit N_2O supplementiert wurde. Da die Spontanatmung aber rasch sistierte, die Patienten die Maskenbeatmung trotzdem nicht tolerierten, mußte bei 8 Patienten die Induktion mit Etomidat (0.15 mg/kgKG) ergänzt werden. Bei den beiden logorrhöischen Patienten wurde nach längerem erfolglosen Zuwarten ebenfalls ergänzt, einmal mit Etomidat, beim anderen Patienten mit der Hälfte der ursprünglichen Midazolamdosierung, was aber wiederum keinen Erfolg brachte, so daß auch hier Etomidat (0.15 mg/kgKG) genommen werden mußte.

Die Patienten beider Gruppen wurden nach der Schlafinduktion einheitlich mit Succinylcholin 1 mg/kgKG relaxiert. In der Lormetazepam/Etomidat-Gruppe wurden während der Intubation keinerlei Bewegungen des Patienten beobachtet, nach Midazolam dagegen wiederholte Abwehrbewegungen mit den Armen, so daß häufig das Gefühl entstand, Succinylcholin sei unterdosierte.

4. Intraoperative Phase:

4.1. Steuerbarkeit

Die intraoperative Steuerbarkeit, also die Korrelation von Blutdruckverhalten mit operativen Reizen oder die Beherrschung von Blutdruckanstiegen mit zusätzlichen Analgetikagaben oder Erhöhung der Enflurankonzentration, wurde nach beiden Induktionsarten gleich gut beurteilt (Tab. 8).

Tab. 8: Steuerbarkeit der Narkosen

nach Induktion mit:	gut	mittel	schlecht
Lormetazepam/ Etomidat	30	18	2
Midazolam	29	18	3

4.2. Analgetikabedarf

Aus dem intraoperativen Analgetikabedarf oder der benötigten Enflurankonzentration konnte keine Korrelation zur Induktionsart gefunden werden, so daß sich nach beiden Einleitungsverfahren in dieser Hinsicht keine Unterschiede ergaben.

5. Aufwachphase:

5.1. Extubation

Nach Beendigung der Lachgaszufuhr setzte die Spontanatmung der Patienten rasch wieder ein, 54 % beider Gruppen konnten innerhalb von 4 min extubiert werden. Weitere 22 % in den folgenden 2 min, 24 % wiesen auch nach über 6 min noch keine zufriedenstellende Atemtätigkeit auf (Tab. 9).

Tab. 9: Zeit 100 % O_2 bis zur Extubation der Patienten (n=100) in 4 Zeitgruppen

	>6'	4 - 6'	2 - 4'	0 - 2'
L/E	10	12	20	8
M	14	10	17	9

5.2. Erwachen

Häufig war das Absaugen des Mund-Rachenraumes und Entfernen des Tubus für die Patienten ein derart starker Reiz, daß sie daraufhin die Augen öffneten. Insgesamt erwachten von beiden Gruppen 42 % der Patienten innerhalb von 4 min, d.h. sie öffneten spontan oder auf Ansprache die Augen. In den folgenden 2 min wurden weitere 27 % wach, 31 % der Patienten schliefen aber länger als 6 min nach. Aufgrund der Fallzahlen und des gewählten statistischen Testes ergaben sich zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, doch waren die Lormetazepam/Etomidat-Patienten eher wach als die Midazolam-Patienten, die häufiger lange Nachschlafstadien aufwiesen (Tab 10).

Tab. 10: Aufwachzeiten der Patienten (n=100) in 4 Zeitgruppen

	> 6'	4 - 6'	2 - 4'	0 - 2'
L/E	12	15	17	6
M	19	12	16	3

In der Midazolam-Gruppe war die Aufwachzeit von der Operationsdauer unabhängig, bei den rasch wachen Patienten lag die Operationsdauer nur geringfügig unter der der lange nachschlafenden Patienten. Die Patienten der Lormetazepam/Etomidat-Gruppe mit kurzer Aufwachzeit wiesen dagegen eine signifikant kürzere Operationsdauer auf als die langsam erwachenden Patienten (Tab. 11).

Tab. 11: Aufwachzeiten in Abhängigkeit von der Operationsdauer

Induktionsart	n	Aufwachzeit	Operationsdauer
L/E	23	0 - 4'	42 $\pm$ 25 ** p<0.01
M	19	0 - 4'	69 $\pm$ 45
L/E	12	>6'	72 $\pm$ 32
M	19	>6'	76 $\pm$ 33

5.3. Antagonisierung

Bei nicht ausreichender Spontanatmung am Operationsende wurden Patienten, die zuvor curareähnliche Relaxantien erhalten hatten, solange mit jeweils 0.25 mg Atropin und 0.5 mg Prostigmin antagonisiert, bis die Extubation problemlos vorgenommen werden konnte. Insgesamt mußten 24 Midazolam-Patienten und 16 Lormetazepam/Etomidat-Patienten antagonisiert werden, Operationsdauer und Prostigmindosis unterschieden sich dabei nicht signifikant (Tab. 12).

Tab. 12: Prostigmingabe nach beiden Induktionsarten

Induktionsart	n	Dosis Prostigmin	Operationsdauer
L/E	16	0,94 $\pm$ 0,25	80 $\pm$ 30
M	24	0,85 $\pm$ 0,27	85 $\pm$ 31

War eine postoperative Atemdepression nicht durch Prostigmin-gaben zu beheben bzw. hatte der Patient eine relativ große Fentanyl-dosis im Verhältnis zur Operationsdauer erhalten, wurde in der Annahme eines Fentanylüberhanges solange mit jeweils 0.04 mg Naloxone in 2-minütigem Abstand titriert, bis die Spontanatmung einsetzte bzw. der Patient ansprechbar wurde. Wieder ergaben sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tab. 13).

Tab. 13: Antagonisierung mit Naloxone

Induktionsart	n	Naloxonedosis	Aufwachzeit	Operations-dauer
L/E	8	0,12±0,03 mg	10±3.9 min	71±32 min
M	9	0,11±0,03 mg	10±3.5 min	71±29 min

5.4. Besonderheiten bei Midazolampatienten

Nach Operationsende waren 4 Patienten der Midazolamgruppe auffällig: 2 Patienten, deren Spontanatmung insuffizient war und die auch nicht ansprechbar waren, wurden mit Naloxone und Prostigmin in der beschriebenen Weise antagonisiert. Die Spontanatmung besserte sich daraufhin, aufgrund zunehmender Schluck- und Würgebewegungen wurden die Patienten extubiert. Danach nahm aber die Unruhe der Patienten weiter zu, die Atmung wurde zunehmend spastisch, was die Patienten zyanotisch werden ließ. Durch die ausgeprägte Bronchospastik war eine Maskenbeatmung mit O₂ kaum möglich, so daß den Patienten Etomidate 0.15 mg/kgKG injiziert wurde. Damit wurden die Patienten schlagartig ruhig und wiesen eine gleichmäßige Atmung auf. Nach etwa 5 min begannen die geschilderten Symptome wieder, zusätzlich noch begleitet von einem ausgeprägten Muskelrigor. Dies führte zur Verdachtsdiagnose eines Zentral-Cholinergen Syndroms (22) und der Gabe von 1 mg Physostigmin. Innerhalb von 2 min besserte sich der Zustand der Patienten, so daß die gleiche Dosis nachgegeben wurde, was bei beiden Patienten zum völligen Erwachen wenige Minuten später führte.

Ein weiterer Patient (16 Jahre alt), der für einen 25-minütigen HNO-Eingriff mit Alfentanil als Analgetikum und Succinylcholin als Relaxans narkotisiert worden war, wies am Ende des Eingriffes zwar eine gute Spontanatmung auf, erwachte jedoch nicht. Aufgrund der guten Spontanatmung konnte er problemlos extubiert werden, auf die Antagonisierung mit Physostigmin wurde verzichtet. Nach 2,5 Stunden erwachte er und war bis auf eine leichte Müdigkeit unauffällig. Der vierte Patient wies nach einer Catarakt-Operation von 35 min Dauer erst nach Antagonisierung mit Prostigmin eine gute Spontanatmung auf, wurde aber nicht ansprechbar. Die Extubation konnte problemlos durchgeführt werden, aber erst nach 3,5 Stunden wurde der Patient ansprechbar. Während der Nachschlafphase war die Atmung öfters grenzwertig ($p\text{CO}_2=50$ mmHg), auch hier muß ein Zentral-Cholinerges Syndrom als Ursache angenommen werden.

6. Aufwachraum:

6.1. Wachheitsgrad

Die Patienten der Lormetazepam/Etomidat-Gruppe waren größtenteils wach und erkundigten sich beim Pflegepersonal nach dem Verlauf der Operation. Drei der Patienten verlangten sogar nach einer Zeitung zum Lesen. Demgegenüber waren nur 7 Patienten der Midazolam-Gruppe wach, während die übrigen Midazolam-Patienten sehr schläfrig oder tiefschlafend waren. 30 min nach Operationsende konnten aus der Midazolam-Gruppe 7 und von der Lormetazepam/Etomidat-Patienten einer nicht erweckt werden (Tab. 14).

Tab. 14: Wachheitsgrad im Aufwachraum 30' nach Operationsende

	sehr müde	davon nicht erweckbar	müde	wach
L/E	12	1	18	20
M	24*	7	19	7** (a)
	* p<0.05			** p<0.01

(a) Eingerechnet 2 Patienten, die mit Physostigmin nach Midazolam antagonisiert worden waren.

Durch den sehr unterschiedlichen Wachheitsgrad der Patienten konnte das Pflegepersonal im Aufwachraum, dem die Randomisierung nicht bekannt war, fast immer die Art der Induktion richtig erkennen.

6.2. Orientierung

Eine ähnliche Verteilung ergab sich, wenn die Patienten zur Orientierung befragt wurden: Die meisten (82 %) der Lormetazepam/Etomidat-Patienten wußten, daß sie bereits operiert worden waren, erkannten den Aufwachraum als Teil des Operationsraumes und schätzten die Uhrzeit richtig, das Datum wurde fast immer exakt angegeben. Nach Midazolam zeigten die Patienten meist kein Interesse an ihrer Umgebung, das Datum wurde häufiger falsch angegeben und auch das Ende der Operation war nicht immer bewußt (Tab. 15).

Tab. 15: Orientierung nach Lormetazepam/Etomidat und Midazolam

	nicht	mittel	gut
L/E	4	5	41
M	14**	4	29**

**
p<0.01

6.3. Übelkeit und Erbrechen

Erbrechen unmittelbar nach Operationsende oder im Aufwachraum wurde nur ein einziges Mal beobachtet, geringfügig häufiger war eine leichte Übelkeit im Aufwachraum, die mit 7 zu 3 Fällen nach Lormetazepam/Etomidat etwa doppelt so häufig auftrat wie nach Midazolam. Wegen der geringen Fallzahlen waren die Unterschiede zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (Tab. 16)

Tab. 16: Übelkeit und Erbrechen nach Operationsende

	Übelkeit	Erbrechen
L/E	7	1
M	3	

6.4. Schmerzen postoperativ

Über Schmerzen im Aufwachraum klagten etwa 50 % der Patienten in beiden Kollektiven. In der Midazolam-Gruppe war aber die Zahl der Patienten, die sehr starke Schmerzen empfanden und Analgetika benötigten, mit 13 : 8 deutlich höher als nach Lormetazepam/Etomidat. Anscheinend führt der bessere Wachheitsgrad der Lormetazepam/Etomidat-Patienten zu einer bewußteren Schmerzverarbeitung als nach Midazolam, so daß nach Lormetazepam/Etomidat weniger Analgetika im Aufwachraum verabreicht werden mußten (Tab. 17).

Tab. 17: Schmerzen postoperativ nach Midazolam und Lormetazepam/Etomidat

	leicht	stark	insgesamt
L/E	19	8	27
M	13	13	26

6.5. Urteil der Patienten im Aufwachraum

Postoperative Schmerzen und Übelkeit bestimmten auch das Urteil der Patienten über die soeben erhaltene Narkose. Rund 70 % der Patienten beider Gruppen urteilten mit "gut" oder "sehr gut", wobei nach Lormetazepam/Etomidat die "sehr gut"-Wertungen überwogen (Tab. 18).

Tab. 18: Patientenurteil nach Lormetazepam/Etomidat und Midazolam, 30 Minuten nach Operationsende

	sehr gut	gut	mittel	schlecht
L/E	11	23	15	1
M	2	34	14	

6.6. Blutgasanalysen

Bei 10 Patienten jeder Gruppe wurden am Vortag und 30 min postoperativ die arteriellen Blutgase bestimmt: In beiden Gruppen stieg der pCO_2 postoperativ an, bei Midazolam geringfügig stärker um durchschnittlich 8,6 mmHg zu 7,3 mmHg nach Lormetazepam/Etomidat (Tab. 19).

Tab. 19: Blutgasanalysen prä- und postoperativ nach Lormetazepam/Etomidat und Midazolam

		pCO_2 (mmHg)		Differenz
	n	präoperativ	postoperativ	
L/E	10	36.2 $\pm$ 4.73	43.5 $\pm$ 3.4	7.3
M	10	36.6 $\pm$ 4.77	45.2 $\pm$ 5.14	8.6

6.7. Aufwachraum-Verweildauer

Die Verweildauer der Patienten im Aufwachraum wurde hauptsächlich durch ihren Wachheitsgrad bestimmt. Deshalb konnten Lormetazepam/Etomidat-Patienten durchschnittlich 24 Minuten früher auf Station entlassen werden als Midazolam-Patienten (Tab. 20).

Tab. 20: Verweildauer im Aufwachraum

L/E	(n = 50)	72.2 $\pm$ 49.6 Minuten
M	(n = 50)	96.3 $\pm$ 71.6 Minuten

6.8. Urteil des Anästhesisten

Zum Zeitpunkt der Nachbefragung der Patienten im Aufwachraum wurde auch vom Anästhesisten ein Urteil über die Narkose abgegeben. Starke Abweichungen von den Patientenurteilen ergaben sich vor allem durch nicht ausreichende Schlafinduktion nach Midazolam, schlechte Steuerbarkeit, zu langsames Erwachen der Patienten oder ein Zentral-Cholinerges Syndrom nach Midazolam (Tab. 21).

Tab. 21: Wertung der Anwender nach der Narkoseinduktion mit Lormetazepam/Etomidat und Midazolam

	sehr gut	gut	mittel	schlecht
L/E	14	26	8	2
M	8	15*	9	18**

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

7. Patientenbefragung auf Station:

7.1. Schmerzen

In beiden Gruppen wurde etwa gleich häufig über Schmerzen geklagt, wegen starker Schmerzen erhielten von jeder Gruppe 10 Patienten Analgetika; Über leichtere, noch tolerierbare Schmerzen berichtete etwa die gleiche Zahl der Patienten, etwas häufiger aber nach Midazolam (Tab. 22).

Tab. 22: Schmerzen auf Station

	stark	schwach	keine
L/E	10	7	33
M	10	12	28

7.2. Übelkeit und Erbrechen

Deutliche Unterschiede zeigten sich aber bei dem Auftreten von Übelkeit und Erbrechen. Vor allem länger anhaltende Übelkeit war nach Midazolam mit 16 zu 5 Patienten nach Lormetazepam/Etomidat sowohl relativ als auch absolut häufiger, von wiederholtem, heftigem Erbrechen waren dagegen 7 Lormetazepam/Etomidat-Patienten betroffen, aber nur 2 Midazolam-Patienten (Tab. 23).

Tab. 23: Erbrechen und Übelkeit auf Station

	wiederholtes Erbrechen	Übelkeit	nicht
L/E	7	5	38
M	2	16 ^{**}	32

** $p < 0.01$

Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß bei den Fällen postoperativer Übelkeit in jeder Gruppe 2 Patientinnen mitgerechnet wurden, die intraoperativ Oligopeptide zur Uteruskontraktion erhalten hatten, was postoperative Übelkeit begünstigen kann.

Da nicht alle Patienten Promethazin in der Prämedikation erhalten hatten, wurde noch untersucht, ob durch Promethazin das postoperative Erbrechen oder die Übelkeit beeinflußt werden kann. In beiden Gruppen wurde durch Promethazin die Häufigkeit von postoperativem Erbrechen oder Übelkeit etwas vermindert, bei Lormetazepam/Etomidat etwas mehr als bei Midazolam, in keiner Gruppe aber konnte eine signifikante Reduktion nachgewiesen werden (Tab. 24).

Tab. 24: Beeinflussung von postoperativer Übelkeit oder Erbrechen durch die Prämedikation mit Promethazin

+ Promethazin			Ø Promethazin		
		davon Übelkeit oder Erbrechen			davon Übelkeit oder Erbrechen
L/E	38	8 (21 %)	12	4	(32 %)
M	40	14 (35 %)	10	4	(40 %)

7.3. Amnesie:

7.3.1. Retrograde Amnesie

Bei der Patientenbefragung zeigte sich, daß sich fast alle noch an die Narkoseeinleitung erinnern konnten, lediglich bei 2 der Lormetazepam/Etomidat und 7 der Midazolam-Patienten war die Erinnerung ab der Prämedikation erloschen, so daß retrograde Amnesie nach beiden Induktionsverfahren hochsignifikant seltener war (Tab. 25), ein Unterschied zwischen beiden Verfahren ließ sich statistisch nicht sichern ($p > 0.1$).

Tab. 25: Retrograde Amnesie nach Lormetazepam/Etomidat und Midazolam

	ja	nein	
L/E	2	48 ^{***}	
M	7	43 ^{***}	*** $p < 0.001$

7.3.2. Anterograde Amnesie

Hochsignifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergaben sich aber, wenn die Patienten zur Zeit im Aufwachraum befragt wurden: Nur 22 % der Midazolam-Patienten konnten sich daran erinnern, während nach Lormetazepam/Etomidat etwa die Hälfte der Patienten davon berichtete (Tab. 26).

Tab. 26: Anterograde Amnesie nach Lormetazepam/Etomidat und Midazolam

	ja	nein	
L/E	23	27	
M	39 ^{***}	11 ^{***}	*** $p < 0.001$

7.3.3. Einfluß der Operationsdauer

Die anterograde Amnesie war nach beiden Induktionsverfahren bei längeren Eingriffen häufiger, nach Midazolam wegen sehr starker Streuung nicht signifikant, nach Lormetazepam/Etomidat dagegen hochsignifikant abhängig von der Operationsdauer (Tab. 27).

Tab. 27: Anterograde Amnesie in Abhängigkeit von der Operationsdauer

	Operationsdauer keine anterograde Amnesie	Operationsdauer anterograde Amnesie
L/E	39,1 _± 25,5 (n = 27)	69,3 _± 32,6 (n = 23)***
M	50,9 _± 23 (n = 11)	74 _± 36,3 (n = 39)

*** p<0.001

7.4. Patientenurteil

Nach beiden Induktionsarten beurteilten die Patienten ihre Narkosen positiv, so wurden 88 % der Narkosen als "sehr gut" oder "gut" eingestuft. Sicherlich trug dazu auch die Überproportionale Zuwendung durch einen Anästhesisten bei, da die Patienten ja zweimal nachbefragt wurden, was meist nicht üblich ist. Negativ urteilten die Patienten bei postoperativem Erbrechen oder starken Schmerzen. Einige der Midazolam-Patienten, die im Aufwachraum über Übelkeit oder starke Schmerzen geklagt hatten, werteten später trotzdem die Narkosen mit "gut" oder "sehr gut", da durch die anterograde Amnesie Erinnerungen an die erste postoperative Phase gelöscht waren. Dies könnte auch der Grund sein, daß insgesamt nur 4 Midazolam-Patienten, die unter längerer postoperativer Übelkeit litten, die Narkose abwertender beurteilten (Tab. 28).

Tab. 28: Patientenurteil auf Station

	sehr gut	gut	mittel	schlecht
L/E	24	18	6	2
M	22	24	4	

Vergleicht man damit die Patientenurteile im Aufwachraum (6.5.), zeigt sich hier eine deutliche Zunahme der "sehr gut"-Einstufungen auf Station, vor allem nach Midazolam. Die Ursache dürfte bei den noch sehr schläfrigen Patienten im Aufwachraum zu suchen sein und auch in dem Umstand, daß viele Patienten den Operationstag lieber ganz verschlafen. Auffällig ist weiterhin, daß nach Lormetazepam/Etomidat später auf Station 7 Patienten schlechter urteilten, im Gegensatz zu 3 Patienten nach Midazolam.

Hatten die Patienten Erfahrungen mit früheren Narkosen (meist Thiopental mit Enflurane) gaben sie an, diesmal wesentlich schneller physisch wie psychisch leistungsfähiger zu sein. Nur ein Patient favorisierte wegen starken postoperativen Erbrechens die frühere Narkoseform.

IV. DISKUSSION

Von mehreren Autoren wurde die grundsätzliche Eignung von Midazolam zur Narkoseeinleitung bejaht (4,5,8,14,15,16,19, 21,31,35). Dabei ergab sich im direkten Vergleich mit Thiopental eine signifikant längere Einschlafzeit (5,14,21,23, 35), die teilweise bis zu 8 Minuten dauern konnte. Mehrere Autoren berichten über mangelnde Dosis-Wirkungsbeziehung, da auch mit wesentlich höheren Dosen als 0.15 - 0.20 mg/kgKG keine ausreichend tiefen Schlafstadien erreichbar waren (31). Mangelnde Schlaftiefe konnte auch mit Nachinjektionen von Midazolam nicht verbessert werden, so daß die Induktion mit Etomidat ergänzt werden mußte (19,31). Doenicke und andere Untersucher wiesen aus diesem Grunde auf die Bedeutung einer starken Prämedikation hin, um unerwünschte Nebenwirkungen weitgehend vermeiden zu können (8,14,16,23).

Durch unsere Untersuchungen wurden die bisherigen Ergebnisse voll bestätigt: Nach Midazolam traten meist dann unerwünschte Nebenwirkungen wie Abwehrbewegungen oder verzögertes Einschlafen auf, wenn die Prämedikationswirkung schwach erschien. Neben der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit auf die zur Prämedikation verwendeten Medikamente war auch der kurze Zeitraum zwischen Prämedikation und Anästhesiebeginn oft dafür verantwortlich. Gerade aber im Routinebetrieb eines größeren Hauses ist eine rechtzeitige Verabreichung der Prämedikation nicht immer zu garantieren, da die Reihenfolge der Eingriffe öfters verändert wird, damit aber zwangsläufig für die Prämedikation des folgenden Patienten zu wenig Zeit zur Verfügung steht.

Bei der Induktion mit Midazolam sahen wir in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (5,14,21,23,35) häufig deutlich verlängerte Einschlafzeiten, auch fehlte ein sicheres Beurteilungskriterium für die Schlaftiefe, da der erloschene Lidreflex nicht mit einer ausreichenden Schlaftiefe korrelierte, wie auch andere Untersuchungen zeigten (4,16,31). Nach den EEG-Untersuchungen von Doenicke (8) ist ein für die Intubation ausreichendes Schlafniveau erst nach 4 - 5 Minuten nach der Injektion zu erwarten, der Lidreflex erlischt aber schon wesentlich eher. Auch die Spontanatmung sistiert vorzeitig, so daß eine Maskenbeatmung zwingend wird, die der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht immer toleriert.

Bei der Einleitung mit Lormetazepam/Etomidat waren keinerlei Nebenwirkungen zu verzeichnen, durch die Vorweggabe von Fentanyl und Lormetazepam wurden die sonst bei Etomidat häufigen Myocloni weitgehend unterdrückt.

Durch die ausgeprägte anterograde Amnesie von Midazolam konnte sich kein einziger Patient an die Einschlafphase oder an die Maskenbeatmung erinnern. Auch die beiden Patienten, die wegen des Verdachts auf ein Zentral-Cholinerges Syndrom mit Physostigmin antagonisiert worden waren, konnten sich trotz völliger Orientierung im Aufwachraum später an diesen nicht mehr erinnern und gaben an, erst auf Station erwacht zu sein. Demgemäß fiel das Patientenurteil gegenüber dem Anwenderurteil wesentlich besser aus, da viele Patienten vom Operationstag möglichst wenig miterleben wollen und deshalb die postoperative Erinnerungslücke als sehr angenehm empfanden. Intelligenten Patienten war dies aber eher unangenehm, da sie aufgrund mangelnder Selbstkontrolle in dieser Phase unbedachte Äußerungen befürchteten. Das rasche Erwachen nach Lormetazepam/Etomidat-Narkosen, verbunden mit

rascher Orientierung, wurde von diesem Patientengut sehr geschätzt, einige erkundigten sich sogar nach der Art der Narkose, um sie im Falle einer späteren Operation wieder zu bekommen.

Anterograde Amnesie wurde nach Lormetazepam/Etomidat wesentlich seltener gesehen, ihr Auftreten war signifikant häufiger nach längeren Eingriffen (32). Somit dürfte nicht Lormetazepam oder Etomidat, sondern die Zeitdauer der Exposition mit Lachgas oder Enflurane für das Zustandekommen einer anterograden Amnesie verantwortlich sein. Bei Midazolam-Patienten konnte dagegen kein Zusammenhang von Operationsdauer und dem Auftreten einer anterograden Amnesie gefunden werden, so daß sie eine spezifische Nebenwirkung von Midazolam zu sein scheint.

Benzodiazepine in höherer Dosierung besitzen alle einen mäßig kardiodepressiven Effekt (20,25,26), zusätzlich kann Midazolam ein venöses Pooling (31,37) verursachen. Bei Patienten mit erheblichen Blutverlusten oder dekompensierten Kreislaufverhältnissen ist deshalb Midazolam nur mit großer Vorsicht einzusetzen, wenn nicht sogar kontraindiziert. Über Todesfälle nach Midazolam bei derart vorgeschädigten Patienten wurde berichtet (7), auch in unserer Klinik sind wahrscheinlich zwei Todesfälle darauf zurückzuführen (29).

Midazolam besitzt von allen in der Klinik angewandten Benzodiazepinen die weitaus kürzeste terminale Halbwertszeit von 1,5 - 2,2 Stunden, die nur unwesentlich länger als die von Etomidat ist (70 - 120 min) (1,40). Da der Hauptmetabolit sehr rasch hepatisch inaktiviert wird, soll die Wirkungsdauer auch nicht durch aktive Metaboliten verlängert werden (1,27). Im krassen Widerspruch dazu stehen die langen Nachschlafstadien nach Midazolam, die nach unseren Erfahrungen

etwa 4 - 6 Stunden betragen. Damit muß Midazolam zu den Benzodiazepinen gerechnet werden, die einer ausgeprägten Rezeptorkinetik gehorchen, was gleichzeitig die geringe klinische Relevanz von Plasmaspiegeln bei Benzodiazepinen aufzeigt.

Die langen Nachschlafstadien bei Midazolam erfordern eine längere postoperative Überwachung der Patienten im Aufwachraum, die hohe Ansprüche an das Pflegepersonal stellt, wie besonders unsere Patienten mit Zentral-Cholinergem Syndrom zeigen. Dabei scheint der mäßige, aber nicht signifikante, postoperative pCO_2 -Anstieg, den wir in beiden Gruppen beobachten konnten, nicht die entscheidende Rolle zu spielen, obwohl aufgrund der geringen Zahlen nur eine sehr eingeschränkte Beurteilung möglich ist. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Untersuchern gefunden (2,13,18,39). Aufgrund der notwendigen intensiveren und längeren postoperativen Überwachung der Midazolam-Patienten dürften schneller räumliche Kapazitätsprobleme auftreten, da die Aufwachräume auf relativ schnellen Durchsatz der Patienten ausgelegt sind und noch Platz für Problempatienten, die eventuell kurzzeitig nachbeatmet werden müssen, vorhanden sein sollte.

Insgesamt stellt sich die Frage, ob es nach den bisherigen Ergebnissen sinnvoll ist, ein Benzodiazepin wie Midazolam routinemäßig zur Induktion einzusetzen. Midazolam weist zwar, pharmakologisch gesehen, günstigere Daten als die bisher in der Klinik verwendeten Benzodiazepine auf, doch sind in der Praxis von Seiten der Sicherheit der Schlafinduktion oder der langen Nachschlafstadien keine großen Vorteile erkennbar. Dazu kommt noch, daß Midazolam durch den ausgeprägten dilatierenden Effekt auf die venösen Gefäße für Risikopatienten mit Volumenmangelzuständen nicht geeignet ist.

Demgegenüber bietet die Einleitung mit dem Ultrakurz-
notikum Etomidat wesentliche Vorteile (2,10,11,13,40), da es
zum einen sehr rasch und zuverlässig wirkt (9) und praktisch
bei jedem Risikopatienten eingesetzt werden kann (24,26,28).
Durch geringe Zugabe eines geeigneten Benzodiazepins, wie z.B.
des Lormetazepams (6,38), ergeben sich intraoperativ stabile
Kreislaufverhältnisse und postoperativ rasch wache und ko-
operative Patienten. Damit kann der erwünschte anxiolytische
und sedative Effekt der Benzodiazepine auch mit einer wesent-
lich geringeren Dosis erreicht werden, lange Nachschlafstadien
lassen sich weitgehend vermeiden, so daß diese Art der Kombi-
nationsnarkose auch bei ambulanten Eingriffen zur Anwendung
kommen kann.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In einer Untersuchung an 100 Patienten der ASA Klassen I und II wurde die Narkose randomisiert entweder mit Midazolam (0.15 mg/kgKG) als Monohypnotikum oder mit der Kombination von Lormetazepam (0.2 - 0.4 mg) und Etomidat (0.3 mg/kgKG) eingeleitet. Zusätzlich erhielten die Patienten vor der Intubation 0.1 - 0.2 mg Fentanyl. Die Prämedikation war einheitlich mit Atropin, Pethidin und Promethazin i.m. Ziel dieser Untersuchung war es, Einschlafverhalten, Steuerbarkeit der Narkose und postoperativen Zustand der Patienten zu vergleichen.

Ergebnisse:

Das Einschlafverhalten war nach Lormetazepam/Etomidat sehr ruhig und nebenwirkungsfrei, die Schlaftiefe konnte durch den Verlust des Lidreflexes sicher beurteilt werden. Nach Midazolam war dies kein sicheres Kriterium. Die Spontanatmung sistierte bei 48 % der Patienten innerhalb einer Minute, trotzdem wehrten sich viele Patienten gegen die Maskenbeatmung oder erwachten wieder. Bei 9 Patienten mußte deshalb Etomidat oder Midazolam nachinjiziert werden. Im Kreislaufverhalten fand sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen, auch intraoperativ waren Analgetikaverbrauch und Steuerbarkeit gleich.

Postoperativ waren nach beiden Arten der Induktion 69 % der Patienten innerhalb von 6 Minuten ansprechbar, doch zeigten sich nach Midazolam sehr lange Nachschlafstadien bei 4 Patienten, 2 dieser Patienten mußten wegen Unruhe und unzureichender Spontanatmung mit Physostigmin antagonisiert werden und erwachten darauf innerhalb der folgenden 5 Minuten. Im Aufwachraum waren die Midazolam-Patienten meist sehr schläfrig, die Lormetazepam/Etomidat-Patienten hochsignifikant wacher und besser orientiert.

Auf Station waren 7 der Lormetazepam/Etomidat-Patienten und 2 der Midazolam-Patienten von wiederholtem Erbrechen betroffen, während nach Midazolam Schwindelzustände und Übelkeit signifikant häufiger waren. Anterograde Amnesie trat bei 62 Patienten auf, dabei waren Midazolam-Patienten hochsignifikant öfters betroffen. Im Patientenurteil konnte kein Unterschied gefunden werden, 87 % der Narkosen wurden mit "gut" oder "sehr gut" eingestuft. Aus unserer Sicht können wir dagegen sagen, daß aufgrund des raschen, sicher zu beurteilenden Einschlafverhaltens, der kurzen Aufwachphase und der postoperativ gut orientierten Patienten die Kombination Lormetazepam/Etomidat dem Midazolam zur Narkoseeinleitung vorzuziehen ist.

VI. LITERATUR

1. Amrein R, Cano J.P, Eckert M, Coassolo Ph (1981)
Pharmakokinetik von Midazolam nach intravenöser
Verabreichung. *Arzneim.-Forsch.* 31(II), Nr. 12a
2. Blohn von K, Motsch J, Ismaily J (1983),
Kreislaufverhalten und postoperative Blutgasanalysen
bei Neuroleptanalgesie, Valiumkombinationsnarkose und
Etomidatekombinationsnarkose
3. Caldwell C.B, Gross J.B (1982),
Physostigmine reversal of Midazolam - induced sedation.
Anesthesiology 57:125 - 127
4. Conner J.T, Katz R.L, Pagano R.R, Graham Ch.W (1978)
RO 21-3981 for Intravenous Surgical Premedication and
Induction of Anesthesia. *Anesth.Anal.* 57:1
5. Crawford M.E, Carl P, Andersen R.S, Mikkelsen B.O (1984)
Comparison between Midazolam and Thiopentone-Based
Balanced Anaesthesia for Day-Case Surgery. *Br.J.Anaesth.*
56:165
6. Doenicke A, Hug P, Dittmann I, Wittschier M (1980)
Blutgasveränderungen nach Diazepam oder Lormetazepam in
Kombination mit Etomidat. In: Doenicke A, Ott H (Hrsg)
Lormetazepam. Springer Verlag Berlin, Heidelberg,
New York.
7. Doenicke A (1984) Persönliche Mitteilung
8. Doenicke A, Kugler J, Suttman H, Grote B, Donner W
(1980), Midazolam: Abhängigkeit der Schlaftiefe von
Injektionszeit und Dosis. *Anaesthesist* 29:637

9. Doenicke A, Gabany D, Lemcke H, Schürck-Bulich M (1974)
Kreislaufverhalten nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika
Etomidat, Propanidid, Methohexital. Anaesthesist 23:108
10. Doenicke A, Löffler B, Kügler J, Suttman H, Grote B
(1982), Plasma Concentration And E.E.G. After Various
Regimens of Etomidate. Br.J. Anaesth. 54,393
11. Doenicke A, Kugler J, Penzel G, Laub M, Kalmar L,
Killian J, Bezcny H (1973)
Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem
neuen barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnoticum
Anaesthesist 22, 357 - 366
12. Doenicke A, Kugler J, Kropp M, Laub M, Kalbfleisch G
(1980), Dosiswirkungsbeziehung von Lormetazepam nach
intravenöser Injektion. In: Doenicke A, Ott H (Hrg)
Lormetazepam. Springer Verlag Berlin, Heidelberg,
New York.
13. Doenicke A, Wagner E, Beetz K.H. (1973)
Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden
i.v. Hypnotica. Anaesthesist 22, 353 - 356
14. Driessen J.J, Booij L.H.D.J, Crul J.F, Vree T.B (1983)
Vergleichende Untersuchung von Thiopental und Midazolam
zur Anaesthesieeinleitung. Anaesthesist 32:478
15. Forster A (1980)
Utilisation of Midazolam as an Induction Agent in
Anesthesia. Brit.J. Anaesth. 52, 907 - 911
16. Gardaz J.P (1981)
Clinical Study of Midazolam Maleate as a General
Anesthetic. Arzneim.Forsch. 31(II), Nr. 12a

17. Greenblatt D.J, Abernethy D.R, Locniskar A, Harmatz J.S, Limjuco R.A, Shader R.I (1984)
Effect of Age, Gender, and Obesity on Midazolam Kinetics.
Anesthesiology 61:27
18. Gross J.B., M.D. Zebrowski M.E., M.D., Carel W.D, M.G, B.Ch, Gardner St, M.D., Smith T.C, M.D. (1983)
Time Course of Ventilatory Depression after Thiopental and Midazolam in Normal Subjects and in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
Anesthesiology 58:540-544
19. Haldemann G, Weber J (1981)
Narkoseeinleitung mit Midazolam, unter besonderer Berücksichtigung der Auswirkung auf die systolischen Zeitintervalle. Arzneim.Forsch. 31(II), Nr. 12a
20. Hempelmann G, Seitz W, Piepenbrock S (1978)
Diazepam. Ein Beitrag zu Hämodynamik, myokardialen Sauerstoffverbrauch und Gefäßeffect.
Anaesthesist 27:357
21. Jensen S, Schou-Olesen A, Hüttel M.S (1982)
Use of Midazolam as an Induction Agent: Comparison with Thiopentone. Br.J. Anaesth. 54:605
22. Jost U, Schmid A, Ruppert M (1982)
Zentral-anticholinerges Syndrom induziert durch Midazolam/Fentanyl, Benzocetamin/Buprenorphin und Etomidat/Clorbutolol oder durch Prämedikation mit Atropin/Promethazin/Pethidin. Anaesthesist 31:21
23. Kanto J, Sjövall S, Vuori A (1982)
Effect of Different Kinds of Premedication on the Induction Properties of Midazolam. Br.J.Anaesth. 54:507

24. Kettler D, Sonntag H, Wolfram-Donatz U, Hoeft H.J,
Regensburger D, Schenk H.D (1977)
Haemodynamics, Myocardial Function, Oxygen Supply of
the Human Heart after Administration of Etomidate.
In: Doenicke A (Hrg) Etomidate an Intravenous Hypnotic
Agent. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York.
25. Kling D, von Bormann B, Mulch J, Kramer M (1983)
Hämodynamische Veränderungen nach Injektion von
Lormetazepam unter Prämedikations- und Narkose-
bedingungen. Vortrag ZAK Zürich
26. Larsen R (1983)
Herzkreislaufwirkungen neuer i.v.-Anaesthetika.
Vortrag ZAK Zürich
27. Lauven P.M, Stoeckel H, Ochs H, Greenblatt D.J (1981)
Pharmakokinetische Untersuchungen mit dem neuen wasser-
löslichen Benzodiazepin Midazolam. Anaesthesist 30:280
28. List W.F., Ponhold H (1983)
Vergleichende Untersuchungen der Wirkung von Midazolam
und Hypnomidate auf die Herz- und Kreislauffunktion
Anaesthesist 32:395-398
29. Löffler B, Kneffel P
Nicht behebbare Blutdruckabfälle nach Midazolam bei
Risikopatienten. Fallberichte. In Vorbereitung
30. Löffler B, Söchting E, Kneffel P
Lormetazepam zur Ergänzung der Fentanyl-Enflurane
Narkose. Dosisfindung und klinische Erfahrungen.
Unveröffentlicht

31. Müller H, Schleussner E, Stoyanov M, Kling D, Hempelmann G (1981)
Hämodynamische Wirkungen und Charakteristika der Narkoseeinleitung mit Midazolam.
Arzneim.Forsch. 31(II) Nr. 12a
32. Ott H, Hemmerling K-G, Kugler J, Suttman H, Doenicke A, Tesch C, Sträßner G (1980)
Amnestische Begleitwirkungen nach i.v.-Gabe von Lormetazepam und Flunitrazepam. In: Doenicke A, Ott H (Hrg) Lormetazepam. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
33. Paschelke G (1980)
Die Entwicklung von Lormetazepam aus pharmakologisch-toxikologischer Sicht. In: Doenicke A, Ott H (Hrg) Lormetazepam. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
34. Sachs L (1976)
Statische Methoden
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
35. Sarnquist F.H, Mathers W.D, Brock-Utne J, Carr B, Canup C, Brown C.R (1980)
A Bioassay of a Water-Soluble Benzodiazepine against Sodium Thiopental. Anesthesiology 32:149
36. Sarubin J (1983)
Die Häufigkeit von Thrombophlebitis nach i.v.-Injektion von Methohexital, Etomidate, Diazepam und Flunitrazepam
Anästh. Intensivmed. 24:134-136

37. Schleussner E, Kramer M, Müller H, Scheld H, Hempelmann G (1981),
Kardiale und vaskuläre Effekte von Midazolam während der Narkoseeinleitung sowie vor und während der extrakorporalen Zirkulation bei koronarchirurgischen Patienten. *Arzneim.Forsch.* 31(II) Nr. 12a, 2232-2235 (1981)
38. Suttman H, Doenicke A (1983)
Lormetazepam. Vortrag ZAK Zürich
39. Suttman H, Doenicke A, Sohler W, Hiebl R (1980)
Blutgasveränderungen nach Gabe von Lormetazepam und Flunitrazepam. In: Doenicke A, Ott H (Hrg), Lormetazepam
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
40. Van Hamme M.J, Ph.D., Ghoneim M.M, M.D., Ambre J.J, M.D., Ph.D (1978)
Pharmacokinetics of Etomidate, a New Intravenous Anesthetic. *Anesthesiology* 49:274-277

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. A.Doenicke für die freundliche Überlassung des Themas.

Herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Chefarzt Dr. R.Rothhaus, Herrn Dr. B.Löffler sowie dem Personal der Anästhesieabteilung des Städt. Krankenhauses München-Harlaching für die hilfsbereite und freundschaftliche Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Frau M.Reichert und bei Frau F.Bichlmaier bedanken, die mir bei der Niederschrift dieser Studie behilflich waren.

L E B E N S L A U F

Am 20.11.1950 wurde ich als Sohn des Bäckermeisters Paul Kneffel und seiner Frau Agnes, geb. Hellwasser, in München geboren.

Von 1957 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in Traunwalchen. Anschließend wechselte ich ans Chiemgaugymnasium in Traunstein, wo ich im Jahre 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität München das Studium der Humanmedizin.

Im Sommersemester 1972 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Wintersemester 1973/74 die ärztliche Vorprüfung.

Den 1. Teil der ärztlichen Prüfung legte ich im Wintersemester 1974/75, den 2. Teil im Wintersemester 1976/77 ab.

Das Praktische Jahr absolvierte ich von März 1977 bis Februar 1978 in der Neurologie der Universitätsklinik München, der Internen Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Schwabing und der Chirurgie des Städt. Krankenhauses in Landshut.

Im April 1978 legte ich den schriftlichen Teil, im Mai 1978 den mündlichen Teil des 3. Abschnitts der ärztlichen Prüfung ab.

Am 22. Mai 1978 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Von Juni 1978 bis Oktober 1979 leistete ich den Grundwehrdienst als Stabsarzt in Landshut ab.

Von September 1980 bis Oktober 1981 war ich am Kreis-
krankenhaus Tegernsee als Assistenzarzt in der Anästhesie
tätig. Im Oktober 1981 wechselte ich an die Anästhesie-
abteilung des Städt. Krankenhauses München Harlaching,
der ich auch jetzt noch angehöre.

